

Cambio de ibrutinib a venetoclax en la leucemia linfocítica crónica para evitar la progresión rápida de la enfermedad: un protocolo de transición basado en casos clínicos

Switching from ibrutinib to venetoclax in chronic lymphocytic leukemia: a management protocol based on clinical cases avoiding rapid disease progression

Erik de Cabo López^{1*}, M.^a Jesús Vidal-Manceño², Josefina Galende del Canto¹, Carmen Aguilera Sanz¹, Marta Megido Lahera¹, Alicia Smucler Simonovich¹, Sheila Bodelón Gago¹ y Carlos A. Cuenca Aprell¹

¹Unidad de Hematología, Hospital Universitario del Bierzo; ²Unidad de Hematología, Complejo Asistencial Universitario de León. León, España

Resumen

Introducción: Algunos pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) terminan el tratamiento con ibrutinib por toxicidad o progresión de la enfermedad (PE). El inicio de otros tratamientos puede asociarse a una rápida PE debido a la interrupción de ibrutinib. **Objetivo:** Lograr la transición de los pacientes en tratamiento con ibrutinib a regímenes basados en venetoclax mediante un protocolo que minimice el riesgo de eventos adversos. **Material y métodos:** Cuatro pacientes con LLC que progresaron y requirieron una transición fueron manejados con nuestro protocolo, que consiste en un periodo de cinco semanas de reducción de la dosis de ibrutinib y aumento de la de venetoclax. El venetoclax se inicia a 20 mg diarios con un aumento semanal hasta un máximo de 400 mg diarios y el ibrutinib se reduce durante tres semanas hasta la suspensión definitiva del tratamiento en la semana 4. Los pacientes son monitorizados para identificar el riesgo o la aparición de síndrome de lisis tumoral. **Resultados:** Todos los pacientes alcanzaron una transición exitosa, sin PE rápida ni eventos adversos. **Conclusiones:** El protocolo de transición de cinco semanas puede aplicarse exitosamente para los pacientes con LLC que requieren un cambio de ibrutinib a venetoclax.

Palabras clave: Ibrutinib. Venetoclax. Leucemia linfocítica crónica. Cambio de tratamiento. Progresión de la enfermedad.

Abstract

Background: Some patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) terminate ibrutinib treatment due to toxicity or disease progression (DP). Initiation of other treatments may be associated with a rapid DP due to ibrutinib discontinuation. **Aim:** To achieve successfully transition in patients from ibrutinib to venetoclax-based regimens through a clinical protocol that minimizes the risk for adverse outcomes. **Methods:** Four patients with CLL who progressed and required a transition were managed using our switch protocol which consists of a 5-week period during which the dose of ibrutinib was reduced and the dose of venetoclax was increased on a weekly basis. Venetoclax was initiated at 20 mg daily with a weekly escalation to a maximum of 400 mg daily and ibrutinib was decreased over a 3-week period with a definitive suspension of treatment at week 4. Patients were monitored for the risk or onset of tumor lysis syndrome. **Results:** All patients were successfully transitioned without rapid DP or adverse events commonly associated with ibrutinib discontinuation. **Conclusions:** A 5-week

*Correspondencia:

Erik de Cabo López
E-mail: erikbierzo@hotmail.com

Fecha de recepción: 01-03-2022

Fecha de aceptación: 09-11-2022

DOI: 10.24875/SANGRE.M22000005

Disponible en internet: 27-12-2022

Sangre. 2022;41(2):53-60

www.revistasangre.com

0036-4355 / © 2022 Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Publicado por Permanyer. Éste es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

transition protocol can be successfully applied for the transition of patients with CLL requiring a switch from ibrutinib to venetoclax due to toxicity or DP.

Keywords: Ibrutinib. Venetoclax. Chronic lymphocytic leukemia. Treatment switching. Disease progression.

Introducción

La leucemia linfocítica crónica (LLC) se caracteriza por una progresiva acumulación de linfocitos maduros en sangre periférica, médula ósea y tejido linfático¹. Su incidencia anual es de 4.2 casos por cada 100,000 habitantes². Su curso clínico es heterogéneo, desde una enfermedad indolente relativamente estable hasta formas más agresivas, asociándose estas últimas a una menor esperanza de vida³.

Los pacientes empiezan el tratamiento después de cursar síntomas de enfermedad activa. El tratamiento suele consistir en regímenes combinados de quimioterapia con anticuerpos monoclonales anti-CD20 tales como fludarabina + ciclofosfamida + rituximab (FCR) o clorambucilo + obinutuzumab². Más recientemente, antagonistas de los receptores de linfocitos B tales como el ibrutinib, el idelalisib e inhibidores de la proteína linfoma de células B-2 (BCL-2) como el venetoclax se han incorporado al arsenal de medicamentos transformando el panorama terapéutico de pacientes con LLC^{4,5}.

Aunque el ibrutinib se administra indefinidamente, la remisión completa es rara. A pesar de la supervivencia global (SG) y supervivencia libre de enfermedad (SLE) asociadas al ibrutinib comparado con regímenes quimioinmunoterapéuticos tradicionales descritas en los ensayos clínicos, los estudios del mundo real con seguimientos largos revelan que una alta proporción de pacientes abandona el tratamiento (hasta el 30%), principalmente por la toxicidad o avance de la enfermedad (AE) asociados⁴. Además, los resultados de pacientes con AE durante el tratamiento con ibrutinib son malos⁶ y la persistencia de la enfermedad aumenta la posibilidad de desarrollar resistencia farmacológica⁷. En consecuencia, estos pacientes precisan estrategias de tratamiento alternativas con cambios por las toxicidades o AE que sobrevienen durante el tratamiento con ibrutinib⁶. El principal reto asociado a la interrupción del tratamiento con ibrutinib es el posible avance rápido de la enfermedad incluido un empeoramiento súbito de los síntomas constitucionales⁶.

En la actualidad, son pocos los datos que existen como para poder determinar cuál es la mejor estrategia para pacientes que precisan pasar de ibrutinib a venetoclax. No obstante, los estudios fase II realizados

hasta la fecha demuestran que la administración concomitante de estos dos agentes es viable con un buen perfil de eficacia e incluso con la erradicación de la enfermedad residual^{8,9}. Ante estas observaciones, se ha desarrollado un protocolo para pasar a los pacientes de ibrutinib a venetoclax mediante un periodo de tratamiento concomitante. Se presenta, a continuación, el protocolo basado en nuestra propia experiencia clínica de una transición, con éxito, de pacientes con LLC.

Métodos

Tras observar un AE abrupto en el paciente n.º 1 después de interrumpir la administración de ibrutinib e iniciar el tratamiento con venetoclax como en la práctica clínica actual, se diseñó un protocolo de transición para implementarse en el manejo de la LLC y así evitar los eventos adversos que sobrevienen al cambiar el ibrutinib a lo largo de un periodo de tratamiento concomitante (Fig. 1). En primer lugar, se evaluó a los pacientes en riesgo de desarrollar síndrome de lisis tumoral (SLT). El alto riesgo de desarrollar SLT se definió como nódulos linfáticos > 10 cm o > 5 cm con > 25.000 linfocitos/mm³ o niveles de depuración de creatinina < 80 ml/min. Los pacientes en riesgo alto de desarrollar SLT son hospitalizados y se someten a un periodo de hidratación con alopurinol (300 mg/24 horas) de 48 horas de duración antes de iniciar el tratamiento con venetoclax. El cambio de ibrutinib a venetoclax se logra tras un periodo de tratamiento de cinco semanas durante el cual se reduce la dosis de ibrutinib y se aumenta la de venetoclax semanalmente. El posible inicio del SLT se monitoriza en todos los pacientes por medio de una muestra de sangre en función del riesgo de desarrollar SLT: los pacientes de riesgo medio-bajo son monitorizados los días 1 y 8 (6 y 8 horas después de recibir la dosis), 2 y 7 y, semanalmente, hasta la 5.ª semana; los de riesgo alto los días 1 y 8 (4, 8, 12 y 24 horas después de recibir la dosis), los días 2 y 7 y en subsiguientes subidas de la dosis, antes de dichas subidas y 6-8 y 24 horas después de recibir la dosis¹⁰.

Se optó por una dosis inicial de 20 mg/día de venetoclax hasta un máximo de 400 mg/día, tal y como describen anteriores ensayos clínicos que evaluaron la administración concomitante de ibrutinib y venetoclax¹¹.

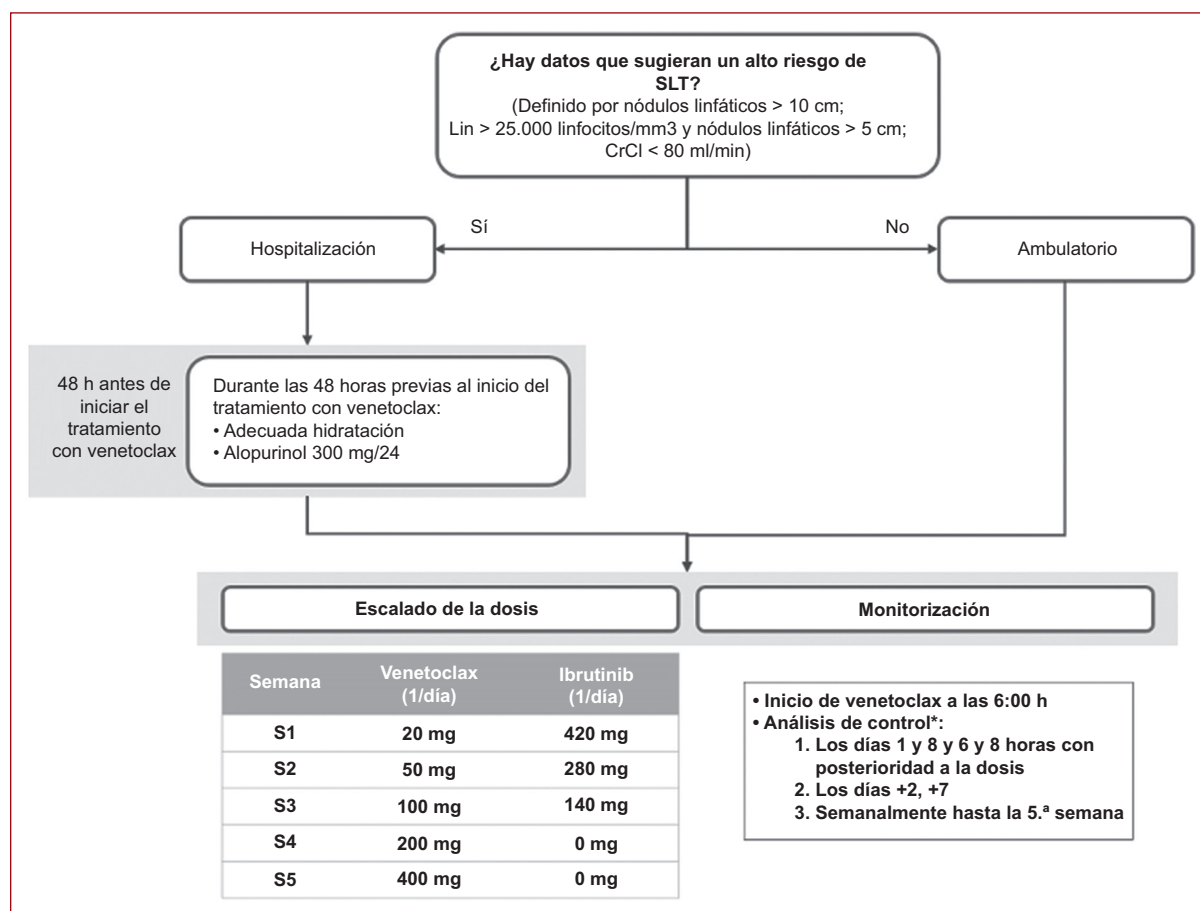


Figura 1. Protocolo para la transición de pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) de ibrutinib a venetoclax.

*En caso de riesgo alto de desarrollar SLT, se deben realizar análisis de control los días 1 y 8 (4, 8, 12 y 24 horas después de recibir la dosis), 2 y 7 y en subsiguientes subidas de la dosis, antes de dichas subidas y 6-8 y 24 horas después de la dosis.

CrCl: depuración de creatinina; Lin: linfocitos; SLT: síndrome de lisis tumoral.

Se rebajó la dosis de ibrutinib durante tres semanas con la suspensión definitiva del tratamiento durante la 4.ª semana.

La efectividad del protocolo se ha probado en cuatro pacientes adultos con LLC que necesitaban cambiar a ibrutinib.

Resultados

Paciente n.º 1

La paciente n.º 1 fue una mujer de 60 años diagnosticada de LLC en diciembre de 2012 (estadio A en la clasificación de Binet). La paciente tenía un hermano diagnosticado de LLC que había recibido un trasplante alogénico de un donante no emparentado.

En septiembre de 2016, el estadio A había avanzado a estadio C con un estudio citogenético que reveló que

la paciente presentaba delección 17p y 13q. Se inició tratamiento con ibrutinib, que se toleró bien, reduciéndose la sudoración nocturna y alcanzando una respuesta parcial. En octubre de 2017 su recuento linfocitario alcanzó niveles normales ($4.3 \times 10^9/l$). Se detectó AE en diciembre de 2018 con reaparición de sudoración y un tiempo de duplicación de los linfocitos < 6 meses que obligó a pasar a la paciente a venetoclax.

La transición se realizó inicialmente según la práctica clínica previo al diseño del protocolo. En el momento del cambio a venetoclax (enero de 2019) el recuento linfocitario de la paciente era $> 25 \times 10^9/ml$. Se valoró el riesgo intermedio de la paciente para la aparición de SLT y fue hospitalizada durante 48 horas para ser hidratada con alopurinol (300 mg/24 horas) previo a la retirada del ibrutinib y al inicio de venetoclax 20 mg, el día después de suspender el ibrutinib. Como no hubo

indicio alguno de SLT los días 1 o 2 a tratamiento con venetoclax 20 mg, la paciente fue dada de alta.

El 5.º día a tratamiento con venetoclax 20 mg acudió a urgencias con un cuadro de malestar general, vómitos y adenopatías supraclaviculares, sugestivo de EA abrupta. Fue rehospitalizada y el ibrutinib reintroducido concomitantemente junto al venetoclax, tal y como define nuestro protocolo de transición. La transición se completó en febrero de 2019. Las valoraciones hematológicas realizadas durante el protocolo de transición de cinco semanas se muestran en la [tabla 1](#).

La paciente pasó con éxito de ibrutinib a venetoclax y sigue viva tras el trasplante alogénico realizado de un donante no emparentado.

Paciente n.º 2

La paciente n.º 2 fue una mujer de 81 años diagnosticada inicialmente de LLC, en septiembre de 2012 (estadio B en la clasificación de Binet). Ya había recibido tratamiento con anterioridad para su LLC con R-CVP (rituximab con ciclofosfamida, vincristina y prednisona) (2013), R-bendamustina-rituximab (2015) y rituximab-4 (2016).

Se valoró el riesgo alto de esta paciente para la aparición del SLT y fue hospitalizada durante un periodo de 48 horas para recibir hidratación con alopurinol previo al inicio de la transición de un fármaco a otro. Su estancia hospitalaria tuvo una duración de tres días. El protocolo de transición se inició en junio de 2019. En la actualidad, la paciente continúa en tratamiento con venetoclax con una LLC bien controlada ([Tabla 1](#)).

Paciente n.º 3

El paciente n.º 3 fue un varón de 49 años diagnosticado de LLC en 2004 (estadio Rai 0, Binet A). Había recibido tratamiento previo múltiple contra la LLC con fludarabina (2007), rituximab (2008), rituximab + ciclofosfamida (2010), rituximab + fludarabina (2012), FCR (2012), rituximab + clorambucilo (2015) y bendamustina (2016). Inició tratamiento con ibrutinib en 2016 tras AE que requirió pasar a venetoclax en agosto de 2019. En aquel momento, el estadio clínico del paciente era Rai II, Binet B. Presentaba crecimiento de nódulos linfáticos en todas las áreas de hasta 4 x 6 cm, gen *IGHV* no mutado, delección 11q y mutación del gen *TP53* (VAF 17%).

Se consideró un paciente de alto riesgo de aparición de SLT, razón por la cual fue hospitalizado durante 48 horas para recibir hidratación con alopurinol previa al inicio del protocolo de transición en septiembre de

2019, permaneciendo tres días en el hospital. En este paciente se rebajó la dosis de ibrutinib a lo largo de cuatro semanas, a razón de tres cápsulas en la semana 1, dos cápsulas en las semanas 2 y 3, una cápsula en la 4.ª semana hasta la suspensión definitiva del fármaco en la 5.ª semana. La decisión de ampliar el periodo de reducción de la dosis de ibrutinib se tomó porque el paciente tenía una alta carga tumoral por lo que corría riesgo alto de SLT y AE con la retirada del ibrutinib. El protocolo de transición se inició en septiembre de 2019, con resultado de remisión clínica completa tras la administración de venetoclax ([Tabla 1](#)).

Paciente n.º 4

El paciente n.º 4 fue un varón de 77 años diagnosticado inicialmente de LLC (estadio Rai 0/Binet A). Recibió tratamiento con FCR (2010) e inició terapia con ibrutinib en 2016. La detección de AE obligó a pasar a venetoclax en septiembre de 2020, momento en el que el paciente pasó a estadio Rai II/Binet A, sin mutación de los genes *IGHV* y *TP53*, con un 10% de las células con trisomía del cromosoma 12 y pérdida de una copia del gen *ATM*.

El paciente n.º 4 fue considerado de alto riesgo de SLT, razón por la cual fue hospitalizado durante 48 horas para recibir hidratación con alopurinol previa al inicio del protocolo de transición. En este caso, dicho protocolo se inició en septiembre de 2020, pasándose al régimen de Murano (venetoclax + rituximab). Una semana después de alcanzar la dosis completa de venetoclax, se incorporó rituximab al régimen de tratamiento. El paciente sigue vivo a base de venetoclax + rituximab y tiene su LLC bajo control ([Tabla 1](#)).

Discusión

Se desarrolló un protocolo para la transición segura y eficaz de pacientes con LLC que precisaron pasar de un régimen de ibrutinib a uno de venetoclax para reducir la toxicidad o el AE. La aplicación de nuestro protocolo de transición en cuatro pacientes que pasaron de ibrutinib a venetoclax vino a confirmar la viabilidad de este abordaje. Los cuatro pacientes hicieron una transición exitosa sin avance rápido de la LLC ni ninguno de los resultados adversos que suelen estar asociados a la interrupción del ibrutinib, así como tampoco la aparición del SLT. Durante el corto periodo de tiempo en tratamiento concomitante, el régimen fue bien tolerado por los cuatro pacientes, así como el venetoclax una vez se hubo alcanzado la monoterapia.

Tabla 1. Casos clínicos de las series de pacientes n.º 1, 2, 3 y 4

Caso clínico	Avance de la enfermedad-inmediatamente antes de la administración de venetoclax		Aplicación del protocolo								
			Semana 1 Venetoclax 20 mg+ibrutinib 420 mg		Semana 2 Venetoclax 50 mg+ibrutinib 280 mg	Semana 3 Venetoclax 100 mg+ibrutinib 140 mg	Semana 4 Venetoclax 200 mg+interrupción del ibrutinib	Semana 5 Venetoclax 400 mg†			
Fecha	Estadio y síntomas	Análisis hematológicos	Análisis hematológicos					Monitorización semanal			
			Día + 1	Día + 2	Día + 7	Día + 8					
Paciente n.º 1*	Septiembre 2016	Estadio C en la clasificación de Binet Avance de la LLC-IPI 10 (sin mutación, p53 al 85%, gen <i>TP53</i> mutado ex 8)	Hb g/dl	13.7	13.0	12.3	12.7	13.1	12.8	14.2	13.5
			Leu/l	5.2 x 10 ⁹	57.7 x 10 ⁹	76 x 10 ⁹	26.1 x 10 ⁹	14.1 x 10 ⁹	3.8 x 10 ⁹	5.8 x 10 ⁹	6.5 x 10 ⁹
			Lin/l	50.8 x 10 ⁹	52.5 x 10 ⁹	71.9 x 10 ⁹	23.5 x 10 ⁹	1.9 x 10 ⁹	1.3 x 10 ⁹	2.1 x 10 ⁹	1.8 x 10 ⁹
			Neu/l	3.5 x 10 ⁹	4.6 x 10 ⁹	2.6 x 10 ⁹	1.8 x 10 ⁹	1.9 x 10 ⁹	1.3 x 10 ⁹	2.8 x 10 ⁹	3.5 x 10 ⁹
			Pla/l	85 x 10 ⁹	103 x 10 ⁹	85 x 10 ⁹	82 x 10 ⁹	97 x 10 ⁹	11 x 10 ⁹	10.3 x 10 ⁹	10.2 x 10 ⁹
			LDH UI/l	336	1.214	1.093	348	315	220	216	390
Paciente n.º 2	Junio 2019	Estadio B en la clasificación de Binet, asintomático (gen <i>TP53</i> no mutado; estado no mutado del gen <i>IGHV</i> ; FISH: mutación del gen <i>ATM</i>)	Hb g/dl	13.6	13.3	12.9	13.2	13.0	12.9	12.8	13.3
			Leu/l	28.8 x 10 ⁹	29.8 x 10 ⁹	21.8 x 10 ⁹	20.2 x 10 ⁹	14.6 x 10 ⁹	9 x 10 ⁹	5.3 x 10 ⁹	5.5 x 10 ⁹
			Lin/l	25 x 10 ⁹	26.4 x 10 ⁹	18.3 x 10 ⁹	16.4 x 10 ⁹	11.4 x 10 ⁹	6.4 x 10 ⁹	2.7 x 10 ⁹	2.7 x 10 ⁹
			Neu/l	3.3 x 10 ⁹	2.9 x 10 ⁹	2.9 x 10 ⁹	2.9 x 10 ⁹	2.6 x 10 ⁹	2.1 x 10 ⁹	1.8 x 10 ⁹	2.2 x 10 ⁹
			Pla/l	108 x 10 ⁹	111 x 10 ⁹	94 x 10 ⁹	120 x 10 ⁹	108 x 10 ⁹	120 x 10 ⁹	119 x 10 ⁹	132 x 10 ⁹
			LDH UI/l	208	331	NC	328	NC	285	163	184
Paciente n.º 3	Agosto 2019	Estadio: Rai II/Binet B-Gen <i>IGHV</i> no mutado; FISH: mutación del gen <i>ATM</i> ; gen <i>TP53</i> mutado (VAF 17%)	Hb g/dl	14.4	14.0	12.9	14.5	14.5	13.7	13.8	13.8
			Leu/l	11.2 x 10 ⁹	8.2 x 10 ⁹	6.2 x 10 ⁹	5 x 10 ⁹	50 x 10 ⁹	3.8 x 10 ⁹	3.3 x 10 ⁹	2.6 x 10 ⁹
			Lin/l	7.81 x 10 ⁹	5.99 x 10 ⁹	3.82 x 10 ⁹	2.79 x 10 ⁹	2.9 x 10 ⁹	1.96 x 10 ⁹	1.63 x 10 ⁹	1.16 x 10 ⁹
			Neu/l	2.73 x 10 ⁹	1.84 x 10 ⁹	1.93 x 10 ⁹	1.61 x 10 ⁹	1.7 x 10 ⁹	1.27 x 10 ⁹	1.28 x 10 ⁹	1.02 x 10 ⁹
			Pla/l	146 x 10 ⁹	218 x 10 ⁹	192 x 10 ⁹	222 x 10 ⁹	230 x 10 ⁹	214 x 10 ⁹	212 x 10 ⁹	203 x 10 ⁹
			LDH UI/l	260 (Vh < 250)	NC	NC	NC	NC	NC	139	127

(Continúa)

Tabla 1. Casos clínicos de las series de pacientes n.º 1, 2, 3 y 4 (continuación)

Caso clínico	Avance de la enfermedad-inmediatamente antes de la administración de venetoclax		Aplicación del protocolo								
			Semana 1 Venetoclax 20 mg+ibrutinib 420 mg					Semana 2 Venetoclax 50 mg+ibrutinib 280 mg	Semana 3 Venetoclax 100 mg+ibrutinib 140 mg	Semana 4 Venetoclax 200 mg+interrupción del ibrutinib	Semana 5 Venetoclax 400 mg [†]
			Análisis hematológicos								
Fecha		Estadio y síntomas	Análisis hematológicos		Día + 1	Día + 2	Día + 7	Día + 8	Monitorización semanal		
Paciente n.º 4	Septiembre 2020	Estadio: Rai II/Binet A, con una puntuación en el IPI de 4 (gen <i>TP53</i> no mutado; FISH: mutación del gen <i>ATM</i> ; trisomía del cromosoma 12 en el 12% de las células)	Hb g/dl	12.8	10.8	10.3	10.4	11.3	11.2	11.8	9.5
			Leu/l	258.2 x 10 ⁹	191.9 x 10 ⁹	184.8 x 10 ⁹	128.2 x 10 ⁹	87.9 x 10 ⁹	55.3 x 10 ⁹	40.1 x 10 ⁹	19.8 x 10 ⁹
			Lin/l	246.8 x 10 ⁹	184.8 x 10 ⁹	176.7 x 10 ⁹	123.7 x 10 ⁹	84.2 x 10 ⁹	52.2 x 10 ⁹	37.3 x 10 ⁹	9.2 x 10 ⁹
			Neu/l	5.8 x 10 ⁹	3.7 x 10 ⁹	4.3 x 10 ⁹	2.7 x 10 ⁹	2.7 x 10 ⁹	2.3 x 10 ⁹	2.1 x 10 ⁹	1.5 x 10 ⁹
			Pla/l	111 x 10 ⁹	94 x 10 ⁹	70 x 10 ⁹	65 x 10 ⁹	68 x 10 ⁹	72 x 10 ⁹	84 x 10 ⁹	59 x 10 ⁹
			LDH U/l	961	811	696	643	590	916	1.114	1.471

*Paciente n.º 1: los síntomas de avance de la enfermedad obligaron a cambiar a venetoclax, lo cual, inicialmente, se llevó a cabo según la práctica clínica, antes de diseñar el protocolo y requirió la reintroducción de ibrutinib por avance abrupto de la enfermedad. Tras la reintroducción del ibrutinib, se inició el protocolo de transición.
¹Paciente n.º 3: se amplió el período de reducción de la dosis de ibrutinib porque el paciente presentaba una carga tumoral alta y porque el riesgo de desarrollar el SLT y avance de la enfermedad seguía siendo alto. Se mantuvo una dosis de ibrutinib 280 mg durante la 4.ª semana, suspendiéndose el ibrutinib durante la 5.ª semana.
Hb: hemoglobina; UI: unidades internacionales; LDH: lactato deshidrogenasa; Leu: leucocitos; Lin: linfocitos; LLC: leucemia linfocítica crónica; NC: No consta; Pla: plaquetas; Vn: valor normal.

La ausencia de una marcada toxicidad hematológica y extrahematológica durante el periodo de solapamiento farmacológico coincide con los resultados de estudios clínicos sobre el uso combinado de ibrutinib e venetoclax que no detectaron una mayor toxicidad^{12,13}. De hecho, la administración previa de ibrutinib redujo del riesgo de SLT en pacientes de alto riesgo basal¹³.

La experiencia con estos cuatro pacientes pone de manifiesto la flexibilidad del abordaje que puede adaptarse a cada situación clínica con la posibilidad de ampliar el periodo de reducción de dosis del ibrutinib en pacientes con una carga tumoral alta, tal y como ocurrió con el paciente n.º 3, minimizando así el riesgo de rebote agresivo o aparición del SLT y, también, la posibilidad de implementar el protocolo de transición a otros regímenes de tratamiento basados en venetoclax, tal y como fue el caso del paciente n.º 4, en quien se añadió rituximab a venetoclax después a la finalización del protocolo.

El presente protocolo propone la hospitalización de pacientes de riesgo alto de SLT para hidratarlos y administrarles alopurinol 48 horas antes de empezar el tratamiento con venetoclax, tal y como consta en la hoja informativa de este fármaco¹⁰. No obstante, en pacientes de riesgo medio se opta por la administración de profilaxis ambulatoria para reducir tanto el gasto como el uso de recursos sanitarios y mejorar la calidad de vida del paciente, lo cual, una vez más, muestra lo flexible que es nuestro protocolo¹⁰. En este caso, la hospitalización se propuso para todos los pacientes para aumentar esta nueva seguridad del protocolo, puesto que no se había definido con anterioridad.

Dentro del ámbito de estos casos clínicos, el estado de mutación del gen *TP53* fue descrito en todos los pacientes, no presentando los pacientes n.º 2 y 4 mutación del gen *TP53* en el momento del AE. Así pues, los casos descritos no pueden establecer una relación causal clara entre la mutación del gen *TP53* y el avance rápido de la enfermedad. A pesar de haberse descrito que la pérdida del *TP53* predispone a los pacientes a recaídas, algunos estudios han identificado que el tamaño del clon de la pérdida del *TP53* podría reducirse durante el AE si bien el clon del *BTM* mutante lo aumenta¹⁴. En nuestros casos clínicos, no se determinaron las mutaciones de resistencia de los genes *BTK* ni *PLCG2* por medio de análisis moleculares de las células de la LLC. No obstante, un reciente caso clínico de pacientes que pasaron de ibrutinib a venetoclax durante un periodo de dos semanas de tratamiento solapado logró identificar dos patrones distintos de

transición tras interrumpir el ibrutinib. Se observó una carga alta de mutaciones en los genes *BTK* y *PLCG2* solo en pacientes con patrones favorables de transición, si bien la mayoría de las células de la LLC de pacientes con avance rápido de la enfermedad tras la transición carecían de mutaciones de los genes *BTK* o *PLCG2* y, probablemente, progresaron mediante mecanismos de resistencias que nada tenían que ver con la vía de señalización del *BTK*. Por eso retirar la inhibición del *BTG* podría ser especialmente perjudicial si las células de la LLC avanzan por mecanismos externos al eje del *BTK*¹⁵. Aunque este no fue el objetivo de nuestro trabajo, sugiere que seguir investigando el papel que juegan estos mecanismos de resistencia puede ayudarnos a diseñar estrategias de transición.

Ante la actual falta de información para guiar el manejo de pacientes que interrumpen el tratamiento con ibrutinib, los exitosos resultados de los pacientes que se sometieron a este protocolo de transición vinieron a confirmar que esta nueva herramienta podría ayudarnos a mejorar el manejo de estos pacientes y reducir significativamente el riesgo de recidiva agresiva de la enfermedad. A efectos de la presente serie de casos, nos hemos centrado en el paso al venetoclax porque es una opción viable para pacientes con AE durante el tratamiento con ibrutinib, sobre todo en aquellos con mutaciones en la región 17p o en el gen *TP53*^{1,2,16}. Este protocolo es también de aplicación a pacientes que han de pasar de tomar antagonistas de los receptores de linfocitos C como idelalisib o acalabrutinib a tomar venetoclax.

Conclusiones

En resumen, se desarrolló y demostró la utilidad clínica de un protocolo para gestionar la transición de pacientes con LLC que hubieron de pasar de ibrutinib a venetoclax por problemas de toxicidad o por el AE.

Reconocimientos

Es nuestro deseo agradecer todo el apoyo editorial y colaboración para la redacción de este manuscrito brindados por la Dra. Tracey Lonergan y por todo el equipo de Adelphi Targis.

Financiación

La redacción médica de este manuscrito está financiada por AbbVie en el contexto de un contrato de servicios.

AbbVie no participó en el proceso de selección de los autores para su participación en el manuscrito. Tampoco se hizo ningún pago a los autores para el desarrollo de este manuscrito. Los autores tuvieron control total sobre el contenido del manuscrito, el cual refleja sus opiniones. AbbVie no revisó la precisión científica del borrador definitivo del manuscrito, así como tampoco la metodología, recopilación de datos, análisis ni redacción de este.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y al consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Bibliografía

1. NCCN Guidelines. JNCCN, Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma, Version 2.2022 [Internet]. National Comprehensive Cancer Network; 2022 [acceso: 10 mayo 2022]. Disponible en: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1478>
2. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Hillmen P, Hallek M, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2021;32:23-33.
3. González-Gascón Marín I, Hernández-Sánchez M, Rodríguez-Vicente AE, Sanzo C, Aventín A, Puiggros A, et al. A high proportion of cells carrying trisomy 12 is associated with a worse outcome in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Hematol Oncol*. 2015;34:84-92.
4. Hampel PJ, Ding W, Call TG, Rabe KG, Kenderian SS, Witzig TE, et al. Parikh, Rapid disease progression following discontinuation of ibrutinib in patients with chronic lymphocytic leukemia treated in routine clinical practice. *Leuk Lymphoma*. 2019;60:2712-9.
5. Medina A, Ramírez A, Hernández JA, Loscertales J, de Serna J, Andreu R, et al. Guía Nacional de Leucemia Linfática Crónica y Linfoma Linfocítico [Internet]. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia; 2020. Disponible en: <https://www.sehh.es/445-documentos/guias/123336-guia-nacional-de-leucemia-linfatica-cronica-y-linfoma-linfocitico>
6. Woyach JA. How I manage ibrutinib-refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2017;129:1270-4.
7. Jain P, Keating M, Wierda W, Estrov Z, Ferrajoli A, Jain N, et al. Outcomes of patients with chronic lymphocytic leukemia after discontinuing ibrutinib. *Blood*. 2015;125:2062-7.
8. Hillmen P, Rawstron AC, Brock K, Muñoz-Vicente S, Yates FJ, Bishop R, et al. Ibrutinib plus venetoclax in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: the CLARITY study. *J Clin Oncol*. 2019;37:2722-9.
9. Jain N, Keating M, Thompson P, Ferrajoli A, Burger J, Borthakur G, et al. Ibrutinib and venetoclax for first-line treatment of CLL. *N Engl J Med*. 2019;380:2095-103.
10. European Medicines Agency. Product Information: venclyxto [Internet]. European Medicines Agency. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/venclyxto-epar-product-information_en.pdf
11. Ibrutinib Plus venetoclax in subjects with treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL) (CAPTIVATE) [Internet]. U.S. National Library of Medicine, ClinicalTrials; 2019. Disponible en: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02910583>
12. Wierda WG, Allan JN, Siddiqi T, Kipps TJ, Opat S, Tedeschi A, et al. Ibrutinib plus venetoclax for first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia: primary analysis results from the minimal residual disease cohort of the randomized phase II CAPTIVATE study. *J Clin Oncol*. 2021;39:3853-65.
13. Tam CS, Allan CS, Siddiqi T, Kipps TJ, Jacobs RW, Opat S, et al. Fixed-duration ibrutinib plus venetoclax for first-line treatment of CLL: primary analysis of the CAPTIVATE FD cohort. *Blood*. 2022;139:3278-89.
14. Kadri S, Lee J, Fitzpatrick C, Galanina N, Sukhanova M, Venkataraman G, et al. Clonal evolution underlying leukemia progression and Richter transformation in patients with ibrutinib-relapsed CLL. *Blood Adv*. 2017;1:715.
15. Ferrarini I, Gandini F, Zapparoli E, Rigo A. Two distinct clinical patterns of ibrutinib-to-venetoclax transition in relapsed chronic lymphocytic leukemia patients. *Curr Oncol*. 2022;29:2792-7.
16. Woyach JA, Furman RR. Resistance mechanisms for the Bruton's tyrosine kinase inhibitor ibrutinib. *N Engl J Med*. 2014;370:2286-94.